

CB

L20 ANSWER 13 OF 44 CA COPYRIGHT 2001 ACS

Accession Number

128:119698 CA Full Text

Title

Oil -based local anesthetic compositions containing gelling agents for skin injury, tooth pain, etc.

Inventor

Samejima, Teruyuki; Kase, Naoki; Noda, Etsunosuke

Patent Assignee/Corporate Source

Amano Pharmaceutical Co., Ltd., Japan

Source

Japan Kokai Tokkyo Koho, 6 pp. CODEN: JKXXAF

Language

Japanese

Patent Information

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 10001441	A2	19980106	JP 1996-175743	19960614

Abstract

The compns. comprise a mixture of oils or oily bases miscible with the oils and gelling agents, and local anesthetics dissolved or dispersed therein. The compns. are fast-acting and long-lasting, and useful for treatment of pruritus and pain in skin injury, e.g. abrasion, cut, acne, tinea, etc., hemorrhoids, and tooth pain. Lidocaine, dextrin fatty acid esters, and hard fat were mixed to made into a suppository, which showed long-lasting anesthetic action on the cornea of guinea pigs.

13
C8

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-1441

(43) 公開日 平成10年(1998) 1月6日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/00			A 6 1 K 45/00	
9/02			9/02	L
9/06	ADA		9/06	ADAG
31/135			31/135	
31/165	AAQ		31/165	AAQ
審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 6 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-175743

(22) 出願日 平成8年(1996) 6月14日

(71) 出願人 592066572

天藤製薬株式会社

京都府福知山市笹尾町995番地

(72) 発明者 鮫島 輝行

京都府綾部市上延町52-5

(72) 発明者 加瀬 尚毅

京都府福知山市前田新町250 メゾン佳屋
野203号

(72) 発明者 野田 悦之助

大阪府八尾市山本町1-11-9

(74) 代理人 弁理士 竹内 卓

(54) 【発明の名称】 局所麻酔組成物

(57) 【要約】

【課題】 速効性かつ持続的の局所麻酔作用を示す組成物を提供する。

【解決手段】 油脂又はそれと混和しうる油脂性基剤およびゲル化剤の混和物に局所麻酔剤が溶解又は分散されてなる局所麻酔組成物。

【効果】 本発明の組成物は速効的且つ持続的な局所麻酔作用を示し、例えば、切り傷、すり傷、かき傷、にきび、とびひ、面ちょう等の皮膚上の創傷面、痔疾患、あせも、ただれ、かぶれ、じんましん、虫さされ、水虫、たむし等の皮膚または直腸、口腔、膣等の粘膜上の局所および歯痛による局所の痛みおよびかゆみを軽減するため外用剤として用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 油脂又はそれと混和しうる油脂性基剤およびゲル化剤の混和物に局所麻酔剤が溶解又は分散されてなる局所麻酔組成物。

【請求項2】 ゲル化剤が軽質無水珪酸または／およびデキストリン脂肪酸エステルである請求項1記載の組成物。

【請求項3】 ゲル化剤が組成物中にその総量に対して1～10% (w/w) 配合されている請求項1記載の組成物。

【請求項4】 油脂又はそれと混和しうる親油性基剤、ゲル化剤及び局所麻酔剤が組成物中にその総量に対してそれぞれ70～100% (w/w)、1～10% (w/w) 及び0.1～15% (w/w) 配合されている請求項1記載の組成物。

【請求項5】 油脂又はそれと混和しうる親油性基剤がヤシ油、パーム核油、ツバキ油、オリーブ油、大豆油、ゴマ油、トウモロコシ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、カカオ脂、ラウリン脂、牛脂、ハードファット、ラノリン、ミツロウ、ワセリン、流動パラフィン、スクワラン、スクワレン、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、セタノール、ステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ミリスチン酸イソプロピルまたはミリスチン酸オクチルドデシルの単独もしくは2種以上の組み合わせである請求項1または4記載の組成物。

【請求項6】 局所麻酔剤が2種類以上である請求項1または4記載の組成物。

【請求項7】 局所麻酔剤が、リドカイン、ジブカイン、プロカイン、テトラカイン、メピバカイン、クロロプロカイン、プピバカイン、プロバラカイン、フェナカイン、コカイン、オキシプロカイン、プロピトカイン、アミノ安息香酸エチル、オルソカイン及びオキセザゼイン、塩酸リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸クロロプロカイン、塩酸プピバカイン、塩酸プロバラカイン、塩酸フェナカイン、塩酸コカイン、塩酸オキシプロカイン、塩酸プロピトカイン及び塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチルから選ばれる請求項1、4又は6記載の局所麻酔組成物。

【請求項8】 組成物が坐剤もしくは軟膏である請求項1、2、3、4、5、6又は7記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は局所の粘膜や皮膚に速効、かつ持続的な薬理作用を示す局所麻酔組成物、さらに詳しくは、油脂又はそれと混和しうる親油性基剤とゲル化剤の混和物に局所麻酔剤を溶解または分散させた組成物に関する。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】 直腸の疾

患である痔疾患には、痔核、裂肛等があり、患部の痛み、かゆみ、腫れ、出血等を伴う。これらの症状の中でも患部の疼痛が患者に極度の苦痛を与える。従来の痔疾用剤には、坐剤または軟膏剤等に局所麻酔剤を単独で配合して用いている製品があるが、その効果は一般的に比較的短時間で消失し充分ではない。また、切傷、すり傷、かき傷、にきび、とびひ、面ちょう等の皮膚上の創傷面、あせも、ただれ、かぶれ、じんましん、虫刺され、水虫、たむし等の疾患に伴う皮膚または粘膜上の局所及び歯痛による局所の痛み及びかゆみの緩解は、患者の苦痛を軽減するとともに、その痛み及びかゆみを回避するために爪または外的因子により疾患部を損傷させる行為を抑制する上で重要であり、これらの目的で局所麻酔剤を配合した製剤が使用されているが、その効果は通常短時間で消失することから充分とは言えない。

【0003】 病院内の処方では、限定された2種の塩基性局所麻酔剤を混合することで共融混合物とし、これを用いて調製した軟膏について、静脈カニューレ、注射等を行う際に伴う物理的な刺激を緩和させる報告があるが、持続性及び薬物の安定性が問題となっている。

【0004】

【問題点を解決するための手段】 本発明者は上記問題を解決するため鋭意研究を行った結果、局所麻酔作用が速効性でかつ持続性を有する局所麻酔組成物についての発明を完成した。

【0005】 本発明は、油脂又はそれと混和しうる油脂性基剤およびゲル化剤の混和物に局所麻酔剤が溶解又は分散されてなる局所麻酔組成物を要旨とする。

【0006】 本発明の油脂又はそれと混和しうる親油性基剤としては、植物性、動物性又は鉱物性の高級脂肪酸エステル、高級アルコール、炭化水素などが用いられ、その例としては、ヤシ油、パーム核油、ツバキ油、オリーブ油、大豆油、ゴマ油、トウモロコシ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、カカオ脂、ラウリン脂、牛脂、ハードファット、ラノリン、ミツロウ、ワセリン、流動パラフィン、スクワラン、スクワレン、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、セタノール、ステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ミリスチン酸イソプロピルまたはミリスチン酸オクチルドデシルなどが挙げられる。これらは単独もしくは2種類以上の組み合わせで用いることができる。

【0007】 本発明におけるゲル化剤としては、油脂又は油脂性基剤をゲル化して粘度を増加させるもの、たとえばデキストリン脂肪酸エステル、軽質無水珪酸などが用いられる。デキストリン脂肪酸エステルは例えば脂肪酸組成がラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸およびベヘン酸の1種または2種以上とデキストリンのエステルからなるものが好ましい例と言える。また、軽質無水珪酸は、例えば比表面積が30～700 m²/gの無水シリカで、親水性の

ものはメチル基等で表面を修飾し疎水化したものが好ましく何等制約なしに用いることができる。

【0008】ゲル化剤の添加量は、局所麻酔剤の総量に対して1～10重量%の範囲内で、好ましくは1～5重量%となるようにするのがよく、単独かまたは併用して用いられる。

【0009】本発明に用いられる局所麻酔剤としては、例えば、リドカイン、ジブカイン、プロカイン、テトラカイン、メピバカイン、クロロプロカイン、プピバカイン、プロパラカイン、フェナカイン、コカイン、オキシプロカイン、プロピトカイン、アミノ安息香酸エチル、オルソカイン及びオキセサゼイン、塩酸リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸プロカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸クロロプロカイン、塩酸プピバカイン、塩酸プロパラカイン、塩酸フェナカイン、塩酸コカイン、塩酸オキシプロカイン、塩酸プロピトカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチルなどが挙げられる。これらは単独もしくは2種類以上の組み合わせで用いられ、所望により速効性と持続性の局所麻酔剤を組み合わせてもよい。

【0010】油脂又はそれと混和しうる親油性基剤とゲル化剤のデキストリン脂肪酸エステルとの混和は、油脂又はそれと混和しうる親油性基剤を予め加温溶解しておき、後にデキストリン脂肪酸エステルを添加して均一に混ぜ合わせ、70°以上に加温して行うことができる。この時、発泡等が生じる場合は、消泡剤、例えばシリコーン類、エタノールを適宜添加すればよい。

【0011】また、油脂又はそれと混和しうる親油性基剤と軽質無水珪酸の混和は、油脂又はそれと混和しうる親油性基剤を加温溶解して軽質無水珪酸を徐々に添加して均一に混ぜ合わせればよい。

【0012】局所麻酔剤等の薬物は油脂又はそれと混和しうる親油性基剤に対する溶解性を考慮して、適当な段階で配合することができる。混合物は、型に入れて冷却、固化すれば坐剤などの成型物が得られる。

【0013】本発明の局所麻酔組成物には、局所麻酔剤以外の薬物を配合することができ、その薬物は特に制限されるものではないが、例えば、抗炎症剤である酢酸プレドニゾロン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、グリチルレチン酸等、ビタミン剤である酢酸トコフェロール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、エルゴカルシフェノール、塩酸ピリドキシン、塩酸ピリドキサミン、リン酸ピリドキサミン、塩酸ピリドキサル、リン酸ピリドキサル、リボフラビン、酪酸リボフラビン等、消炎解熱鎮痛剤としてアスピリン、アセトアミノフェン、フェナセチン、ジクロフェナックナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸、アミノピリン、イブプロフェン等、鎮痒、創傷治癒剤である塩化リゾチーム、アラントインまたはアルクロキサ等、サルファ剤であるスルファジアジン、スルフィソミジン、スルフィソミジンナトリウムまたはホモスルファミン等、抗生物質または抗真菌剤であるエリスロマイシン、テトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸カナマイシン、クロトリマゾール、ミコナゾールまたは硝酸ミコナゾール等、殺菌剤であるアクリノール、アルキルポリアミノエチルグリシン、イソプロピルメチルフェノール、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、塩化ベルベリン、塩化ベンザルコニウム、セトリミド、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン液、フェノールまたはレゾルシン等を配合することができる。

【0014】本発明の組成物における油脂又はそれと混和しうる親油性基剤、ゲル化剤及び局所麻酔剤の好ましい配合比は組成物の総量に対して、油脂又はそれと混和しうる親油性基剤70～100% (w/w)、ゲル化剤1～10% (w/w) 及び局所麻酔剤0.1～15% (w/w) である。

【0015】本発明の組成物は外用剤として軟膏、坐剤等の形態で局所に適用される。坐薬に配合される局所麻酔剤や他の薬物の用量はそれぞれ薬学的に許容される範囲内で選択することができる。

【0016】本発明の組成物を適用することにより、たとえば、切傷、すり傷、かき傷、にきび、とびひ、面皰等による皮膚上の創傷面、痔疾患、あせも、ただれ、かぶれ、じんましん、虫刺され、水虫、たむし等の疾患に伴う皮膚または直腸、口腔、膣等の粘膜上の局所及び歯痛に伴う痛み及びかゆみを軽減することができ、その作用は速効性且つ持続性を有する。

【0017】
【実施例】以下に実施例、比較例および実験例を示して本発明をさらに説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0018】実施例1

酢酸プレドニゾロン	1mg
リドカイン	40mg
ジブカイン	3.3mg
酢酸トコフェロール	60mg
アラントイン	20mg
デキストリン脂肪酸エステル	30mg
ハードファット	適量

全量1750mg	
上記組成物の中でデキストリン脂肪酸エステルはハード ファットと混和した後90°で溶解した(溶液A)。そ の他の成分は70°で溶解又は分散後、溶液Aとよく混	和し、アルミコンテナーに充填、冷却、固化して坐剤を 得た。 【0019】実施例2
酢酸プレドニゾロン	1mg
リドカイン	30mg
塩酸ジブカイン	5mg
酢酸トコフェロール	60mg
パルミチン酸レチノール	2400IU
アラントイン	20mg
軽質無水珪酸	70mg
ジブチルヒドロキシトルエン	4mg
ハードファット	適量
全量1750mg	
上記組成物のハードファットにすべての成分を70°で 溶解又は分散後よく混和した後、アルミコンテナーに充	填、冷却、固化して坐剤を得た。 【0020】実施例3
リドカイン	60mg
デキストリン脂肪酸エステル	30mg
ハードファット	適量
全量1750mg	
上記組成物の中でデキストリン脂肪酸エステルはハード ファットと混和して70°以上で溶解した。別にリドカ インを一部のハードファットに70°で溶解後、先の溶	液とよく混和した後、アルミコンテナーに充填、冷却、 固化して坐剤を得た。 【0021】実施例4
リドカイン	30mg
塩酸ジブカイン	5mg
デキストリン脂肪酸エステル	30mg
ハードファット	適量
全量1750mg	
上記組成物の中でデキストリン脂肪酸エステルはハード ファットと混和して70°以上で溶解した。別にリドカ インを一部のハードファットに70°で溶解後、塩酸ジ	ブカインを分散し、先の溶液とよく混和した後、アルミ コンテナーに充填、冷却、固化して坐剤を得た。 【0022】実施例5
リドカイン	30mg
塩酸ジブカイン	5mg
軽質無水珪酸	70mg
ハードファット	適量
全量1750mg	
上記組成物のリドカインをハードファットに70°で溶 解後、塩酸ジブカインを分散する。この液に軽質無水珪 酸を徐々に加え均一に混ぜ合わせた後、アルミコンテナ	ーに充填、冷却、固化して坐剤を得た。 【0023】比較例1
リドカイン	60mg
ハードファット	適量
全量1750mg	
リドカインをハードファットに70°で溶解後、よく混 和した後、アルミコンテナーに充填、冷却、固化して坐	剤を得た。 【0024】実験例1

実施例3、4、5及び比較例1の製品について、雌性モルモットの角膜を用いた表面麻酔作用試験を行った。試料を約37°のプレート上で溶解後、角膜に20mg塗布し、一定時間後にマンドリン線で角膜を5回軽く刺激し、反射回数を測定した。この測定を2回行い、1試料の各時点での刺激回数を10とした。10回の内1回でも角膜反射が消失した場合を麻酔状態と見なし麻酔持続時間として持続時間を測定し、表面麻酔作用の指標とした。これらの結果を表1及び図1に示した。表1及び図1から明らかなように、実施例3、4、5の試料は、角膜の表面麻酔作用の持続性において比較例3より遙かに優れている。

【0025】

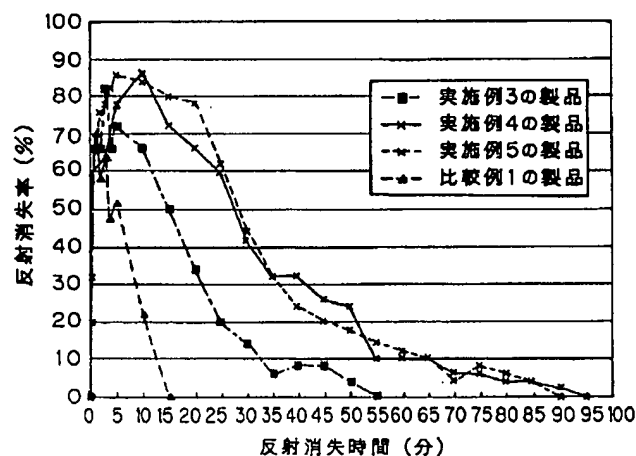
【表1】

表面麻酔作用試験結果
(n=10 平均±標準偏差 単位:分)

試料名	表面麻酔作用持続時間
実施例3	20.50±4.11
実施例4	37.50±7.24
実施例5	45.00±6.87
比較例1	7.50±0.83

【0026】

【図1】



【発明の効果】本発明によれば、速効性且つ持続的を有する安定な局所麻酔組成物が提供され、それは、例えば、切り傷、すり傷、かき傷、にきび、とびひ、面ちよう等の皮膚上の創傷面、痔疾患、あせも、ただれ、かぶれ、じんましん、虫さされ、水虫、たむし等の皮膚または直腸、口腔、膣等の粘膜上の局所および歯痛による局所の痛みおよびかゆみを軽減するため外用剤として用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実験例1における局所麻酔作用試験の結果を示すグラフである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/235

A 6 1 K 31/235

31/445

31/445

31/46

31/46

31/47

31/47

47/04

47/04

F

47/36

47/36

F

47/44

47/44

B

- (19) Japan Patent Office (JP)
(12) Unexamined Patent Publication (A)
(11) Publication Number of Unexamined Patent Application Number: 10-1441
(43) Publication Date: January 6, 1998
(51) Int. Cl⁶

A61K 45/00
9/02
9/06
31/135
31/165

Identification Symbol

ADA
AAQ

Inter-office filing number

FI

A61K 45/00
9/02
9/06
31/135
31/165

L
ADAG
AAQ

Tech. Ind.

Request for Examination: Not requested

Number of Claims: 8 FD (Total 6 pages) To be continued on last page

- (21) Application Number: 8-175743
(22) Filing Date: June 14, 1996
(71) Applicant: 592066572

Amato Pharmaceutical Products Ltd., 995 Sasao-cho, Fukuchiyama City, Kyoto Pref.

(72) Inventor:

Teruyuki Samejima, 52-5 Kaminobe-cho, Ayabe City, Kyoto Pref.

(72) Inventor:

Naoki Kase, 250 Maison Kayano, 203 Maeda Shinmachi, Fukuchiyama City, Kyoto Pref.

(72) Inventor:

Etsunosuke Noda, 1-11-9 Yamamoto-cho, Yao City, Osaka Pref.

(74) Agent:

Taku Takeuchi, Patent Attorney

(54) [Title of Invention]

LOCAL ANESTHETIC COMPOSITE

(57) [Summary]

[Objective] To offer a composite featuring rapid and sustaining local anesthetic effect.

[Solution] A local anesthetic composite, a mixture of a fat or a fat-miscible oleaginous base and a gelatinizing agent, having a local anesthetic agent dissolved or diffused.

[Effect] A composite according to the invention, featuring rapid and sustaining local anesthetic effect, is used as an external medicine to reduce the local pain and itch resulting from, for example, the wound on the skin such as cut and graze, scratch, acne, impetigo, and furunculosis, the wound on the skin or the rectal, oral, or vaginal membrane such as hemorrhoid, heat rash, sore, skin fit, hives, insect bite, athlete's foot, and jock itch, and the toothache.

[Claims]

[Claim 1] A local anesthetic composite that is a mixture of a fat or a fat-miscible oleaginous base and a gelatinizing agent, having a local anesthetic agent dissolved or diffused.

[Claim 2] A local anesthetic composite according to Claim 1 in that the gelatinizing agent is light silicic anhydride and/or dextrin fatty acid ester.

[Claim 3] A local anesthetic composite according to Claim 1 in that the gelatinizing agent is 1 to 10% (w/w) of the total weight of the composite.

[Claim 4] A local anesthetic composite according to Claim 1 in that the fat or the fat-miscible oleaginous base, the gelatinizing agent, and the local anesthetic agent are, respectively, 70 to 100% (w/w), 1 to 10% (w/w), and 0.1 to 15% (w/w) of the total weight of the composite.

[Claim 5] A local anesthetic composite according to Claim 1 or 4 in that the fat or the fat-miscible oleaginous base is any one from or a combination of two or more of: cocoanut oil, palm kernel oil, camellia oil, olive oil, soybean oil, sesame oil, corn oil, middle chain fatty acid triglyceride, cacao oil, lauric acid, beef tallow, hard fat, lanoline, bees wax, Vaseline, liquid paraffin, squalane, squalene, myristic acid, stearic acid, palmitic acid, cetyl alcohol, stearyl alcohol, 2-octyl dodecanol, isopropyl myristic acid, and octyl dodecyl myristic acid.

[Claim 6] A local anesthetic composite according to Claim 1 or 4 that contains two or more local anesthetic agents.

[Claim 7] A local anesthetic composite according to Claim 1, 4, or 6 in that the local anesthetic agent is selected from: lidocaine, dibucaine, procaine, tetracaine, mepivacaine, chloroprocaine, bupivacaine, proparacaine, phenacaine, cocaine, oxybuprocaine, propitocaine, ethyl aminobenzoate, orthocaine and oxethazaine, lidocaine hydrochloride, dibucaine hydrochloride, procaine hydrochloride, tetracaine hydrochloride, mepivacaine hydrochloride, chloroprocaine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, proparacaine hydrochloride, phenacaine hydrochloride,

cocaine hydrochloride, oxybuprocaine hydrochloride, propitocaine hydrochloride, and p-butylaminobenzoyl diethylaminoethyl hydrochloride.

[Claim 8] A local anesthetic composite according to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 in that the composite is a suppository or an ointment.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Field of Application] The invention relates to a local anesthetic composite offering a rapid and sustaining pharmacological action to the local skin or membrane, specifically a composite that is a mixture of a fat or a fat-miscible oleaginous base and a gelatinizing agent, having a local anesthetic agent dissolved or diffused.

[0002]

[Prior Art and Problem(s) the Invention Intends to Solve] Hemorrhoids, a rectal problem, come in different types such as blind piles and anal fissure, accompanying pain, itch, swelling, and bleeding at the affected area. Among these symptoms, the pain gives the patient the most anguish. While some of the conventional hemorrhoid products are available as a suppository or an ointment containing a singular local anesthetic agent, they generally lose their effectiveness in a relatively short period of time. Also, relieving the local pain and itch associated with the wound on the skin such as cut and graze, scratch, acne, impetigo, and furunculosis, the skin or membrane disorder such as heat rash, sore, skin fit, hives, insect bite, athlete's foot, and jock itch, and the toothache is important in reducing the pain and discomfort of the patient as well as in preventing the patient from further damaging the affected area by their nail or other external means in an attempt to eliminate the pain and itch; in view of the above, drug products containing a local anesthetic agent available today are not powerful enough, usually losing their effectiveness in a short period of time.

[0003] It has been reported that, as a hospital prescription, an eutectic mixture of two specific basic local anesthetic agents was developed into an ointment, and was effective in relaxing the

physical irritation accompanying intravenous cannulation or injection; the ointment, however, had problems with sustainability and chemical stability.

[0004]

[Means to Solve the Problem(s)] The inventors, through studying the problems above, have completed the invention, a local anesthetic composite featuring a rapid and sustaining local anesthetic effect.

[0005] The invention is a local anesthetic composite that is a mixture of a fat or a fat-miscible oleaginous base and a gelatinizing agent, having a local anesthetic agent dissolved or diffused.

[0006] The fat or the fat-miscible oleaginous base contained in the invention is selected from: higher fatty acid ester from plant, animal, or mineral, higher alcohol, and hydrocarbon; for example, cocoanut oil, palm kernel oil, camellia oil, olive oil, soybean oil, sesame oil, corn oil, middle chain fatty acid triglyceride, cacao oil, lauric acid, beef tallow, hard fat, lanoline, bees wax, Vaseline, liquid paraffin, squalane, squalene, myristic acid, stearic acid, palmitic acid, cetyl alcohol, stearyl alcohol, 2-octyl dodecanol, isopropyl myristic acid, and octyl dodecyl myristic acid. Any one of these may be used singularly, or a combination of two or more may be used.

[0007] The gelatinizing agent contained in the invention is such that gelatinizes the fat or the fat-miscible oleaginous base to increase the viscosity; for example, dextrin fatty acid ester and light silicic anhydride. It is desirable that dextrin fatty acid ester is composed of, for example, lauric acid, myristic acid, palmitic acid, stearic acid, arachidic acid, 1 or 2 types of behenic acids, and dextric ester. It is also desirable that light silicic anhydride is, for example, silica anhydride featuring a specific surface area of 30 to 700 m²/g, and, if hydrophilic, coated with a methyl group to make it hydrophobic for unlimited applications.

[0008] The volume of the gelatinizing agent is within 1 to 10 weight %, or more desirably 1 to 5 weight %, of the total weight of the local anesthetic agent; the agent may be a single chemical or a mixture of two or more chemicals.

[0009] The local anesthetic agent used in the invention is selected from, for example: lidocaine, dibucaine, procaine, tetracaine, mepivacaine, chloroprocaine, bupivacaine, proparacaine, phenacaine, cocaine, oxybuprocaine, propitocaine, ethyl aminobenzoate, orthocaine and oxethazaine, lidocaine hydrochloride, dibucaine hydrochloride, procaine hydrochloride, tetracaine hydrochloride, mepivacaine hydrochloride, chloroprocaine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, proparacaine hydrochloride, phenacaine hydrochloride, cocaine hydrochloride, oxybuprocaine hydrochloride, propitocaine hydrochloride, and p-butylaminobenzoyl diethylaminoethyl hydrochloride. Any of these may be used singularly, or two or more of them may be combined; if needed, different local anesthetic agents featuring instantaneous effect and sustainability respectively may be combined.

[0010] To mix the fat or the fat-miscible oleaginous base with dextrin fatty acid ester as a gelatinizing agent, the fat or the fat-miscible oleaginous base is heated and melted in advance, dextrin fatty acid ester is later added and mixed uniformly, and the mixture is heated at 70°C or higher. If the mixture foams, an antifoaming agent, for example, silicone or ethanol, is added as needed.

[0011] To mix the fat or the fat-miscible oleaginous base with light silicic anhydride as a gelatinizing agent, the fat or the fat-miscible oleaginous base is heated and melted, and light silicic anhydride is gradually added and mixed uniformly.

[0012] Chemicals such as local anesthetic agent are added in at an appropriate step, taking into consideration of their melting properties with reference to the fat or the fat-miscible oleaginous base. The mixture may be poured into a mold where it is cooled and solidified to form a suppository.

[0013] Chemicals other than the local anesthetic agent may be mixed into a local anesthetic composite according to the invention; such chemicals, although not limited to, include, for example: anti-inflammatory agents such as prednisolone acetate, prednisolone, hydrocortisone acetate, hydrocortisone butyrate, hydrocortisone, dexamethasone, prednisolone valerate acetate, and glycyrrhetic acid; vitamins such as tocopherol acetate, retinal acetate, retinal palmitate, ergocalciferol, pyridoxine hydrochloride, pyridoxamine hydrochloride, pyridoxamine phosphate,

pyridoxal hydrochloride, pyridoxal phosphate, riboflavin, and riboflavin butyrate; antipyretic, analgesic agents such as aspirin, acetaminophen, phenacetin, diclofenac sodium, indomethacin, mefenamic acid, aminopyrine, and ibuprofen; antispasmodic, wound healing agents such as lysozym chloride, allantoin, or alcloxa; sulfa drugs such as sulfo diazine, sulfisomizine, sulfisomizine sodium, or homosulfamine; antibiotic or antifungal agents such as erythromycin, tetracycline, tetracycline hydrochloride, oxytetracycline hydrochloride, streptomycin sulfate, gentamicin sulfate, fradiomycin sulfate, kanamycin sulfate, clotrimazole, miconazole, or miconazole nitrate; disinfectants such as acrinol, alkylpolyamino ethylglycine, isopropyl methyl phenol, cetylpyridinium chloride, dequalinium chloride, berberine chloride, benzalkonium chloride, cetrimide, chlorhexidine hydrochloride, chlorhexidine gluconate, phenol, or resorcin.

[0014] The desirable ratio of the fat or the fat-miscible oleaginous base, gelatinizing agent, and local anesthetic agent to the total weight of the compound according to the invention are 70 to 100% (w/w) for the fat or the fat-miscible oleaginous base, 1 to 10% (w/w) for the gelatinizing agent, and 0.1 to 15% (w/w) for the local anesthetic agent.

[0015] A composite according to the invention will be an external medicine to be applied to the affected area in the form of ointment or suppository. Doses of the local anesthetic agent and other chemicals in the suppository are selected from within a pharmacologically permitted range.

[0016] A composite according to the invention is effective in reducing the local pain and itch resulting from, for example, the wound on the skin such as cut and graze, scratch, acne, impetigo, and furunculosis, the wound on the skin or the rectal, oral, or vaginal membrane such as hemorrhoid, heat rash, sore, skin fit, hives, insect bite, athlete's foot, and jock itch, and the toothache; and its effect is rapid as well as sustaining.

[0017]

[Working Examples] The invention will be further discussed below with reference to comparison and working examples, although the invention is not limited to such examples.

[0018] Working Example 1

Prednisolone acetate	1 mg
Lidocaine	40 mg
Dibucaine	3.33 mg
Tocopherol acetate	60 mg
Allantoin	20 mg
Dextrin fatty acid ester	30 mg
Hard fat	As much as is sufficient
Total: 1750 mg	

In the compound above, dextrin fatty acid ester was mixed with hard fat, and dissolved at 90° (Solution A). The other ingredients were dissolved or diffused at 70°, thoroughly mixed with the Solution A, and filled in an aluminum container where it was cooled and solidified, resulting in a suppository.

[0019] Working Example 2

Prednisolone acetate	1 mg
Lidocaine	30 mg
Dibucaine hydrochloride	5 mg
Tocopherol acetate	60 mg
Retinol palmitate	2400 IU
Allantoin	20 mg
Light silicic anhydride	70 mg
Dibutylhydroxytoluene	4 mg
Hard fat	As much as is sufficient
Total: 1750 mg	

In the compound above, all ingredients were dissolved or diffused into hard fat at 70°, thoroughly mixed, and filled in an aluminum container where it was cooled and solidified, resulting in a suppository.

[0020] Working Example 3

Lidocaine	60 mg
Dextrin fatty acid ester	30 mg
Hard fat	As much as is sufficient
Total: 1750 mg	

In the compound above, dextrin fatty acid ester was mixed with hard fat, and the mixture was dissolved at 70° or higher. Lidocaine was separately dissolved into part of hard fat at 70°, mixed with the solution above, and filled in an aluminum container where it was cooled and solidified, resulting in a suppository.

[0021] Working Example 4

Lidocaine	30 mg
Dibucaine hydrochloride	5 mg
Dextrin fatty acid ester	30 mg
Hard fat	As much as is sufficient
Total: 1750 mg	

In the compound above, dextrin fatty acid ester was mixed with hard fat, and the mixture was dissolved at 70° or higher. Lidocaine was separately dissolved into part of hard fat at 70°, to which dibucaine hydrochloride was diffused; this was mixed with the solution above, and filled in an aluminum container where it was cooled and solidified, resulting in a suppository.

[0022] Working Example 5

Lidocaine	30 mg
Dibucaine hydrochloride	5 mg
Light silicic anhydride	70 mg
Hard fat	As much as is sufficient
Total: 1750 mg	

In the compound above, lidocaine was dissolved into hard fat at 70°, to which dibucaine hydrochloride was diffused. Light silicic anhydride was gradually added to this solution, and the mixture was filled in an aluminum container where it was cooled and solidified, resulting in a suppository.

[0023] Comparison Example 1

Lidocaine	60 mg
Hard fat	As much as is sufficient
Total: 1750 mg	

Lidocaine was dissolved into hard fat at 70°, thoroughly mixed, and filled in an aluminum container where it was cooled and solidified, resulting in a suppository.

[0024] Experiment 1

Products of Working Examples 3, 4, and 5 and Comparison Example 1 were applied to the cornea tissue of a female guinea pig to test the surface anesthetic effect. Samples were dissolved on a plate of approximately 37°, and 20 mg of each was applied to the cornea; after a given length of time, the cornea was lightly prodded with a mandolin wire 5 times, and the number of reflexes was recorded. This test was performed twice, prodding 10 times at each spot for one sample. If no corneous reflex occurred even once out of 10 times, the cornea was considered under anesthesia, and the duration of anesthesia was recorded as an index of surface anesthetic effect. Table 1 and Figure 1 show the results. As Table 1 and Figure 1 demonstrate, the samples of Working Examples 3, 4, and 5 are significantly superior to the sample of Comparison Example 1 in the duration of surface anesthetic effect on the cornea.

[0025]

[Table 1]

Surface Anesthetic Effect Test Results

(n=10, average ± standard deviation, in minutes)

Sample	Duration of surface anesthetic effect
Working Example 3	20.50±4.11
Working Example 4	37.50±7.24
Working Example 5	45.00±6.87
Comparison Example 1	7.50±0.83

[0026]

[Effect of the Invention] The invention offers a local anesthetic compound featuring rapid, sustaining, and stable effect, which can be used as an external medicine to reduce the local pain and itch resulting from, for example, the wound on the skin such as cut and graze, scratch, acne, impetigo, and furunculosis, the wound on the skin or the rectal, oral, or vaginal membrane such as hemorrhoid, heat rash, sore, skin fit, hives, insect bite, athlete's foot, and jock itch, and the toothache.

[Brief Description of Figures]

[Figure 1] This is a graph showing the results of the local anesthetic effect test in Experiment 1.

[Figure 1]

Rate of reflex loss (%)

Time of reflex loss (min)

Product of Working Example 3

Product of Working Example 4

Product of Working Example 5

Product of Comparison Example 1

Continued from front page

(51) Int. Cl⁶

A61K 31/235

31/445

31/46

31/47

47/04

47/36

47/44

Identification Symbol

Inter-office filing number

FI

A61K 31/235

31/445

31/46

31/47

47/04

47/36

47/44

F

F

B

Tech. Ind.